

I/EP 98/07033
S
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

09/530693

EP98/7033



REC'D 19 JAN 1999

WIPO - Munich PCT

28. Nov. 1998

Bescheinigung

Die Herren Professor Dr. med. Hans Peter Z e n n e r ,
Professor Dr. J. Peter R u p p e r s b e r g und Dr.
Hubert L ö w e n h e i m , alle in Tübingen/Deutschland,
haben eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verwendung von Vasopressin-Antagonisten"

am 5. November 1997 beim Deutschen Patent- und Markenamt
eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue
Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patent-
anmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig
das Symbol A 61 K 38/08 der Internationalen Patentklassifikation
erhalten.

München, den 12. November 1998
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Wallner

Zeichen: 197 48 763.7

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Dipl.-Chem. Michael Ruff
Dipl.-Ing. Joachim Beier
Dipl.-Phys. Jürgen Schöndorf
Dipl.-Chem. Dr. Thomas Mütschke
European Patent Attorneys
European Trade Mark Attorneys

Willy-Brandt-Straße 28
D-70173 Stuttgart
Telefon (0711) 299581
Telefax (0711) 299586
Country/Area Code: +49-711

Dresdner Bank (BLZ 600 800 00) Kto. 9011341
Landesgrökasse (BLZ 600 501 01) Kto. 2530413
Postbank Stuttgart (BLZ 600 100 70) Kto. 425 90-708
VAT-Nr.: DE 147528073

Ruff, Beier und Partner - Willy-Brandt-Straße 28 - D-70173 Stuttgart

Anmelder:

Prof. Dr. med. Hans Peter Zenner
Burgholzweg 149
72070 Tübingen

Prof. Dr. J. Peter Ruppersberg
Allensteiner Weg 5
72072 Tübingen

Dr. Hubert Löwenheim
Philipp-von-Heck-Str. 1
72076 Tübingen

4. November 1997 TM/lg/F1

A 31 652

Beschreibung:

Verwendung von Vasopressin-Antagonisten

Die Erfindung betrifft die Verwendung mindestens eines Vasopressin-Rezeptorantagonisten oder deren Mischungen.

Vasopressin (VP) ist bekanntlich ein Peptidhormon aus dem Hypophysen-Hinterlappen. Aufgrund seiner antidiuretischen Wirkung wird es auch als Antidiuretin oder antidiuretisches Hormon (ADH) bezeichnet. Die beim Menschen und vielen Säugtieren vorkommende Form des Hormons ist ein cyclisches Peptid aus neun Aminosäuren mit einer Disulfid-Brücke, bei dem in 8-Stellung Arginin sitzt. Dementsprechend wird diese Form auch Arginin-Vasopressin (AVP) genannt.

Wie bereits erwähnt, ist der Einfluß von Vasopressin bei der Wasserdiurese in den Nieren, nämlich seine dabei entfaltete antidiuretische Wirkung, physiologisch besonders wichtig. Vasopressin macht die sog. Sammelrohre in der Niere wasser-durchlässig und ermöglicht auf diese Weise die Rückresorption von Wasser in den Nieren und damit das Aufkonzentrieren des Urins. Hierbei reagieren die Epithelien der Sammelrohre auf die Anwesenheit von Vasopressin. Das von der Blutseite der

A 31 652

- 2 -

Epithelien herangeführte Hormon bindet dabei an spezifische Rezeptoren und stimuliert über intrazelluläres CAMP (second messenger cyclisches Adenosin-3',5'-Monophosphat) die Zunahme der Wasserpermeabilität. Den zugrundeliegenden Mechanismus kann man sich so vorstellen, daß in den sog. Hauptzellen wasserkanalbildende Glykoproteine gebildet werden. Dieses Glykoprotein ist im Fall der Hauptzellen des Sammelrohrs der Niere das bisher ausschließlich dort nachgewiesene Aquaporin-2. Dieses wird zunächst in kleinen Vesikeln im Zellinneren gespeichert und bei Anwesenheit von Vasopressin am Rezeptor in die apikale Zellmembran eingebaut. Dadurch wird der hormonell regulierte Wassereintritt in die Zelle ermöglicht.

Vasopressin-Rezeptoren, die eine CAMP-abhängige Wasserkanal-regulation in den Epithelzellen der Sammelrohre in der Niere vermitteln, werden als V₂-Rezeptoren bezeichnet.

Vasopressin besitzt also in den Epithelzellen der Sammelrohre der Niere eine wasser rückresorbierende Wirkung. Diese kann durch Vasopressin-Rezeptorantagonisten gehemmt werden. Dementsprechend wirken diese Antagonisten in der Niere der Wirkung des Vasopressins entgegen und erhöhen somit den Urinfluß bei gleichzeitiger Verdünnung des Urins.

Im Zusammenhang mit der antidiuretischen Wirkung des Vasopressins sind bereits Vasopressin-Rezeptorantagonisten bekannt. Hierbei kann es sich um peptidische oder um nicht-peptidische Substanzen handeln. Bezüglich der peptidischen Substanzen wird auf die Veröffentlichungen von M. Manning und W.H. Sawyer in J. Lab. Clin. Med. 114, 617 - 632 (1989) und F.A. Laszlo et al. in Pharmacol. Rev., 43, 73 - 108 (1991) verwiesen. Darstellungen von nicht-peptidischen Substanzen finden sich bei Y. Yamamura et al. in Br. J. Pharmacol. 105, 787 - 791 (1992) und C. Serradeil-Le Gal et al. in J. Clin. Invest., 98 (12), 2729 - 2738 (1996). Alle diese Substanzen

Das Symptom der Schwerhörigkeit kann insbesondere als sogenannte Tieftonschwerhörigkeit, und dabei vorzugsweise als fluktuierende Tieftonschwerhörigkeit auftreten.

Die durch die erfindungsgemäße Verwendung behandelbaren Störungen oder Erkrankungen des Innenohres lassen sich nach derzeitiger Kenntnis häufig und vorzugsweise mit einem sogenannten Hydrops, insbesondere einem Endolymphhydrops in Zusammenhang bringen. Bekanntlich handelt es sich bei einem Hydrops um eine Flüssigkeitsansammlung oder einen Flüssigkeitsstau im Körper, insbesondere in dort vorhandenen Hohlräumen. Bei dem oben bereits erwähnten Endolymphhydrops handelt es sich um einen Flüssigkeitsüberschuß der sogenannten Endolymph. Dieser Flüssigkeitsüberschuß kann auf eine Überproduktion oder eine Abflußstörung der Endolymph, insbesondere im sogenannten Saccus endolymphaticus, zurückzuführen sein. Der Endolymphhydrops resultiert in einem erhöhten Druck und einer Volumenzunahme des Raumes, in dem sich die Endolymph befindet. Da damit eine veränderte Auslenkbarkeit der Sinneshäärchen, die für das Hören und den Gleichgewichtssinn verantwortlich sind, im Zusammenhang steht, können die erwähnten Symptome, insbesondere Schwindel, Schwerhörigkeit und Tinnitus, mit einem Endolymphhydrops erklärt werden.

Von den behandelbaren Störungen bzw. Krankheiten sind insbesondere der sogenannte Morbus Ménière, der üblicherweise mit den Symptomen Schwindel, Schwerhörigkeit und Tinnitus (Ohrgeräusch) verbunden ist, zu nennen. Als Auslöser für Morbus Ménière können verschiedene Einflüsse in Frage kommen, wie beispielsweise auch Stress, Infektionen, Tumore, immunologische oder neurogene Störungen u.v.m.. Morbus Ménière ist hier als eine Art Sammelbezeichnung für Störungen zu verstehen, bei denen die entsprechenden Symptome in unterschiedlicher Ausprägung auftreten können, wie beispielsweise als vestibulärer Morbus Ménière. Auch die sogenannte Morbus Lermoyez

ist mögliche Anwendung zu nennen. Weiter können vorzugsweise Störungen/Krankheiten des Innenohrs behandelbar sein, die sich in einer Tieftonschwerhörigkeit äußern. Entsprechende Tieftonschwerhörigkeiten treten häufig auch auf nach entzündlichen Krankheiten, wie schleichtender Mittelohrentzündung oder Syphilis, bei toxischen Einflüssen oder als "delayed-Hydrops-Syndrom" oder auch als Folge einer venösen Stauung (Stase) oder vaskulären Störungen des Innenohrs. Auch alle Störungen/Krankheiten des Innenohrs, die sich zusätzlich zu den bereits genannten mit Abflußstörungen der Endolymph im Saccus endolymphaticus in Zusammenhang bringen lassen, sind ggf. besonders für einen Einsatz der vorliegenden Erfindung geeignet.

Erfindungsgemäß können bereits bekannte oder auch weitere neue Vasopressin-Rezeptorantagonisten, insbesondere Vasopressin-V₂-Rezeptorantagonisten, eingesetzt werden. Bei derartigen Substanzen kann es sich wie bei dem Vasopressin selbst um Peptidverbindungen handeln, die wie das Vasopressin mit dem Rezeptor wechselwirken. Derartige Peptidverbindungen sind beispielsweise in der bereits erwähnten Publikation von M. Manning und W.H. Sawyer offenbart. Dabei kann es sich insbesondere um vergleichsweise leicht zugängliche lineare Peptide handeln, wobei insbesondere das Peptid Propionyl-D-Tyr(Et)-Phe-Val-Asn-Abu-Pro-Arg-Arg-NH₂ eingesetzt wird. Die Bausteine der wiedergegebenen Peptidfolge besitzen dabei die in der Biochemie übliche Bedeutung, wobei es sich bei Abu um α -L-Aminobuttersäure handelt. Eine Auswahl grundsätzlich als Vasopressin-Rezeptorantagonisten einsetzbarer linearer Peptidverbindungen, einschließlich der besonders hervorgehobenen Verbindung, sind in der Veröffentlichung von M. Manning et al. in Int. J. Peptide Protein Res. 32, 455-467 (1988) genannt. Die mit ihrer Peptidfolge oben wiedergegebene Verbindung wird von der Fa. BACHEM Feinchemikalien AG, Bubendorf, Schweiz, unter der Produkt-Nr. H-9400 vertrieben.

Weiterhin umfaßt die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohrs, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß mindestens ein Vasopressin-Rezeptorantagonist oder deren Mischungen in einer geeigneten, für den Körper des zu behandelnden Tieres oder Menschen geeigneten Menge verabreicht wird. Zu den einzelnen Merkmalen eines solchen Verfahrens wird auf den bisherigen Text der Beschreibung ausdrücklich Bezug genommen, in dem insbesondere die behandelbaren Störungen/Erkrankungen und die einsetzbaren Rezeptorantagonisten definiert sind.

Schließlich umfaßt die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung oder ein Medikament zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohrs, das mindestens einen Vasopressin-Rezeptorantagonisten oder deren Mischungen enthält. Zu den einzelnen Merkmalen einer solchen Zusammensetzung oder eines solchen Medikaments wird ebenfalls auf den entsprechenden bisherigen Text der Beschreibung Bezug genommen.

Die beschriebenen Merkmale und weitere Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung von bevorzugten Ausführungsformen in Verbindung mit den Unteransprüchen und den Abbildungen. Hierbei können die einzelnen Merkmale jeweils für sich oder zu mehreren in Kombination miteinander verwirklicht sein.

In den Abbildungen zeigen:

- Abb. 1 die Lage der Reissner-Membran in der Cochlea in erwachsenen Meerschweinchen
- a ohne Vasopressin-Zugabe
 - b bei chronischer Vasopressin-Zugabe
 - c bei akuter Vasopressin-Zugabe
 - d bei akuter Vasopressin-Zugabe (Ausschnitt-Vergrößerung)

Abb. 2 Expression von

- a V₂-Rezeptor und
 - b Aquaporin-2
- im Epithel des endolymphatischen Sacks im Innenohr der Ratte.

- Abb. 3 Autoradiographie des menschlichen endolymphatischen Sacks
- c im Epithel mit ¹²⁵I-Vasopressin
 - d Kontrollversuch in Anwesenheit von unmarkiertem Vasopressin.

- Abb. 4 organotypische Kultur des endolymphatischen Sacks der Ratte
- a Übersichtsaufnahme
 - b Infrarotlicht-Mikroskopie
 - c SEM-Aufnahme
 - d SEM-Aufnahme (höhere Vergrößerung).

- Abb. 5 Membranumsatz in der Kultur gemäß Abb. 4
- a FITC-Dextran-markierte Endosome in Abwesenheit von Vasopressin
 - b FITC-Dextran-markierte Endosome in Anwesenheit von Vasopressin
 - c SEM-Aufnahme im Fall a
 - d SEM-Aufnahme im Fall b
 - e FITC-Dextran-markierte Endosome in Anwesenheit von Forskolin
 - f FITC-Dextran-markierte Endosome in Anwesenheit von Choleratoxin
 - g FITC-Dextran-markierte Endosome in Anwesenheit von Vasopressin und V₂-Rezeptorantagonist H-9400.

Wie aus Abb. 2 ersichtlich ist, werden sowohl V_2 -Rezeptor als auch Aquaporin-2 im Epithel des endolymphatischen Sacks stark exprimiert, während in anderen Epithelien des Innenohrs, die ebenfalls mit der Endolympe in Kontakt stehen, ein derartiger Nachweis nicht gelingt.

Gemäß Abb. 2a konnte im Innenohr der Ratte der V_2 -Rezeptor sowohl am postnatalen Tag 4 (p4) und in der erwachsenen Ratte (ad) nachgewiesen werden. Sehr schwache Bande wurden im endolymphatischen Sack am postnatalen Tag 1 (p1), in der Stria vascularis (StV), im vestibulären Organ (V) oder in der Reissner-Membran (RM) erhalten. Gemäß Abb. 2b war die Expression von Aquaporin-2 am deutlichsten im erwachsenen Saccus endolymphaticus, klar detektierbar am postnatalen Tag 4, während jedoch keine Expression in der Stria vascularis, im vestibulären Organ oder in der Reissner-Membran nachgewiesen werden konnte.

Experiment 3

Menschlicher Saccus endolymphaticus wurde von sechs Autopsien und zwei operierten Patienten mit Einwilligung der Verwandten bzw. der Patienten erhalten. Gefrorene Schnitte (20 μ m) wurden auf einem Kryostaten bei -16 °C geschnitten, auf Gelatine-beschichtete Plättchen aufgebracht und über Nacht unter Vakuum bei 4 °C gelagert. Die Gewebeschnitte wurden mit 125 I-Arginin-Vasopressin über Nacht bei 4 °C inkubiert in Abwesenheit (totale Bindung) oder Anwesenheit von 10 μ M von unmarkiertem Arginin-Vasopressin (unspezifische Bindung) und zwar in eiskaltem 10 mM Tris-HCl Puffer (pH 7,4), der 10 mg $MgCl_2$, 0,5 mg/ml Bacitracin und 0,1 % Rinderserumalbumin enthielt. Die radiomarkierten Schnitte wurden mit NTB-2 NuklearemulSION (Eastman Kodak) beschichtet und für die lichtmikroskopische Autoradiographie präpariert. Die beschichteten Plättchen wurden in der Dunkelheit bei 4 °C für

dreißig Tage gelagert. Nach Entwickeln und Fixieren wurden die Plättchen mit Haematoxylin/Eosin gefärbt.

Abb. 3 zeigt die Ergebnisse von Experiment 3. Es ist die spezifische Bindung von radioaktivem Vasopressin im menschlichen endolymphatischen Sack zu erkennen. Die Punkte in Abb. 3c zeigen die Bindung des Vasopressins im Epithel des endolymphatischen Sacks, während gemäß Abb. 3d die gleiche Behandlung in Anwesenheit von nichtmarkiertem Vasopressin eine unspezifische Vasopressin-Bindung im Saccus ausschließt.

Experiment 4

Ratten wurden am postnatalen Tag 4 durch Natrium-Pentobarbital (0,4 mg/gr Körpergewicht) betäubt und anschließend decapitiert. Die Schläfenbeine wurden sofort entfernt und in kalte (4 °C) HEPES-gepufferte Kochsalzlösung mit Hank's eingestellter Salzlösung (HHBSS) überführt. Der vollständige endolymphatische Sack wurde vom Schläfenbein getrennt, an der Ecke des distalen Saccus-Teils geöffnet und flach in ein Kulturplättchen eingesetzt, das mit 20 μ l Cell Tek von Becton Dickinson Labware, USA verdünnt 1:5, beschichtet war, und mit 300 μ l Kulturmedium bedeckt. Das Kulturmedium bestand aus Minimum Essential Medium mit D-Valin, um das Wachstum von Fibroblasten zu unterdrücken und das mit 10 % Kalbsfötusserum, 10 mM HEPES, 100 IU/ml Penicillin und 2 mM-Glutamin ergänzt war. Die Kulturen wurden in einer 5 % Kohlendioxid-Atmosphäre bei 37 °C für bis zu 5 Tage gehalten. Die Morphologie der Kultur wurde durch Infrarotlicht-Mikroskopie beobachtet. Eine detaillierte Oberflächenmorphologie der Epithelien wurde durch SEM (Scanning-Electron-Mikroskopie) erhalten. Die Coverslips der Explantate wurden in 2,5 % Glutaraldehyd, 0,1 M Natriumkacodylat-Puffer 120 min lang fixiert, in 1 % Osmiumtetroxid 60 min nachfixiert, gewaschen, getrocknet, nach Standardvorgang goldbeschichtet und in einem Hitachi 500-SEM untersucht.

Vasopressin fast keine Löcher mehr sichtbar, die Internalisierung des vermutlich mit Aquaporin-2 geclusterten Clathrins nahelegt.

Gemäß Abb. 5e und 5f wurden, wie im Fall des Vasopressins, ebenfalls fast keine Endosome nachgewiesen bei Anwendung von 50 μ M Forskolin (n = 48) bzw. 0,1 nM Choleratoxin (n = 36).

Genauso überraschend wie das Ergebnis des in Abbildung 5b dargestellten Experiments ist das Versuchsergebnis gemäß Abb. 5g, bei dem eine gleichzeitige Anwendung von 10 nM Vasopressin und 10 nM V_2 -Rezeptorantagonist H-9400 den Vasopressin-Effekt gemäß Abb. 5b aufhebt. Die FITC-Dextran gefüllten Endosome sind weiterhin vorhanden (Versuchszahl n = 30).

Die geschilderten FITC-Dextran-Versuche machen sich die bekannte Tatsache zunutze, daß der Membranumsatz durch FITC-Dextran dargestellt werden kann und mit dem Wassertransport durch die Membran korreliert. Ein hoher durch FITC-Dextran nachgewiesener Membranumsatz läßt auf einen hohen Wassertransport schließen. Da das Epithel des endolymphatischen Sacks nahezu ausschließlich aus RRC- und MRC-Zellen besteht, ist der gemäß Experiment 5 geführte Nachweis aussagekräftig für den endolymphatischen Sack insgesamt und den zuführenden Ductus. Die Ergebnisse stehen auch in Übereinstimmung mit der Tatsache, daß Vasopressin an den RRC-Zellen aktiv ist und deshalb dort der Effekt von Vasopressin bzw. Vasopressin-Antagonist nachweisbar ist. Die MRC-Zellen sind nicht aktiv mit Vasopressin und zeigen in Übereinstimmung damit auch keinen Effekt gemäß Experiment 5.

Aufgrund der Tatsache, daß der verwendete peptidische Antagonist H-9400 ein vergleichsweise selektiver V_2 -Rezeptorantagonist ist, stellen die Versuchsergebnisse einen starken Hinweis darauf dar, daß der Vasopressin-Rezeptor am endolymphatischen Sack des Innenohrs vom V_2 -Typ ist. Erstaun-

lich diese besitzt jedoch das Vasopressin im Innenohr offensichtlich eine umgekehrte Wirkung wie in den Epithelzellen des Sammelrohrs der Niere. Damit läßt sich auch das überraschende Ergebnis erklären, daß der Vasopressin-Rezeptorantagonist den Membranumsatz und damit den Wassertransport im Gegensatz zu den bekannten Wirkungen in der Niere erhöht und damit durch Verwendung des Antagonisten eine Wasserresorbierende Wirkung erzielt wird. Diese systematische Erkenntnis macht die erfindungsgemäße Verwendung der Vasopressin-Rezeptorantagonisten zur Behandlung von Erkrankungen oder Störungen des Innenohrs, insbesondere solcher, die mit einem Hydrops, wie einem Endolymphhydrops, verbunden sind, möglich. Eine mit einer Volumenabnahme auf der luminalen Seite verbundene Wirkung des Antagonisten führt im Innenohr, im Gegensatz zu der bekannten Wirkung in der Niere, bei vorhandenem Überdruck oder bei vorhandenem zu großem Volumen zu einer Druck- und Volumenabnahme. Diese sind geeignet die Symptome, also insbesondere Schwindel, Schwerhörigkeit und Tinnitus, zu lindern oder zu beseitigen. Der erfindungsgemäßen Verwendung kann auch eine prophylaktische Wirkung bei derartigen Innenohrstörungen zukommen.

und/oder intravenös, insbesondere oral verabreichbar ist.

15. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Rezeptorantagonist in einer Menge von 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht und pro Tag vorgesehen ist.
16. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Rezeptorantagonist in einer zur Verabreichung vorgesehenen Zubereitung bzw. in einem zur Verabreichung vorgesehenen Medikament in einer Menge von 1 bis 75 Gew%, vorzugsweise 5 bis 50 Gew%, vorzugsweise 5 bis 25 Gew%, enthalten ist.

17. Verfahren zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Vasopressin-Rezeptorantagonist oder Mischungen solcher Antagonisten in einer geeigneten verträglichen Menge verabreicht wird.

18. Verfahren nach Anspruch 17, gekennzeichnet durch mindestens eines der Merkmale der Ansprüche 2 bis 16.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Medikament zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Vasopressin-Rezeptorantagonist oder Mischungen solcher Antagonisten enthalten ist.

20. Zusammensetzung oder Medikament nach Anspruch 19, gekennzeichnet durch mindestens eines der Merkmale der Ansprüche 7 bis 16.

PATENTANWÄLTE RUFF, BEIER UND PARTNER STUTTGART

Dipl.-Chem. Dr. Michael Ruff
Dipl.-Ing. Joachim Beier
Dipl.-Phys. Jürgen Schöndorf
Dipl.-Chem. Dr. Thomas Mütschle
European Patent Attorneys
European Trade Mark Attorneys

Willy-Brandt-Straße 28
D-70773 Stuttgart
Telefon (0711) 299581
Telefax (0711) 299586
Country/Area Code: +49-711

Dresdner Bank (BLZ 600 600 00) Kto. 9 0113 41
Landesgericht (BLZ 600 501 00) Kto. 2 530 413
Postbank Stuttgart (BLZ 600 100 70) Kto. 42930-708
VAT-Nr.: DE 147528073

Ruff, Beier und Partner · Willy-Brandt-Straße 28 · D-70773 Stuttgart

Anmelder:

Prof. Dr. med. Hans Peter Zenner
Burgholzweg 149
72070 Tübingen

Prof. Dr. J. Peter Ruppersberg
Allensteiner Weg 5
72072 Tübingen

Dr. Hubert Löwenheim
Philipp-von-Heck-Str. 1
72076 Tübingen

A 31 652

Zusammenfassung

Verwendung von Vasopressin-Antagonisten

Die Erfindung umfaßt die Verwendung mindestens eines Vasopressin-Rezeptorantagonisten oder Mischungen solcher Antagonisten zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres. Diese Störungen/Erkrankungen können mit mindestens einem der Symptome Schwindel, Schwerhörigkeit oder Tinnitus verbunden sein. Insbesondere kann es sich um den sogenannten Morbus Ménière handeln. Erfindungsgemäß verwendbar sind insbesondere Vasopressin-V₂-Rezeptorantagonisten, wobei es sich um peptidische oder um nicht-peptidische Substanzen handeln kann.

Abb. 5

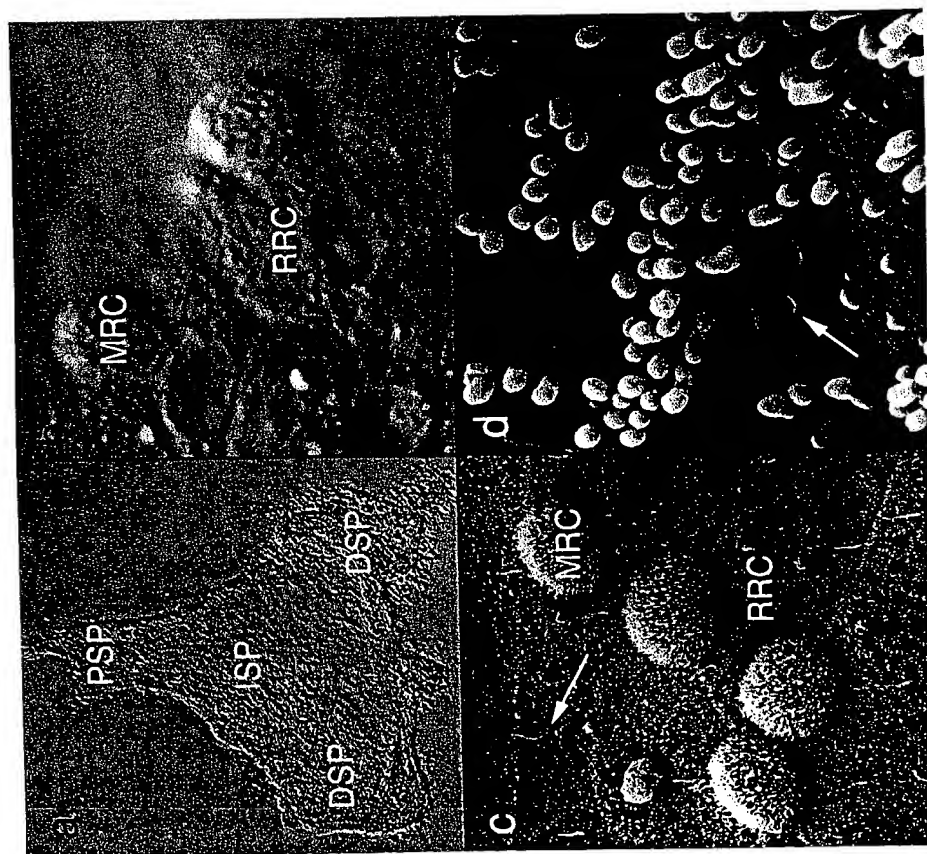
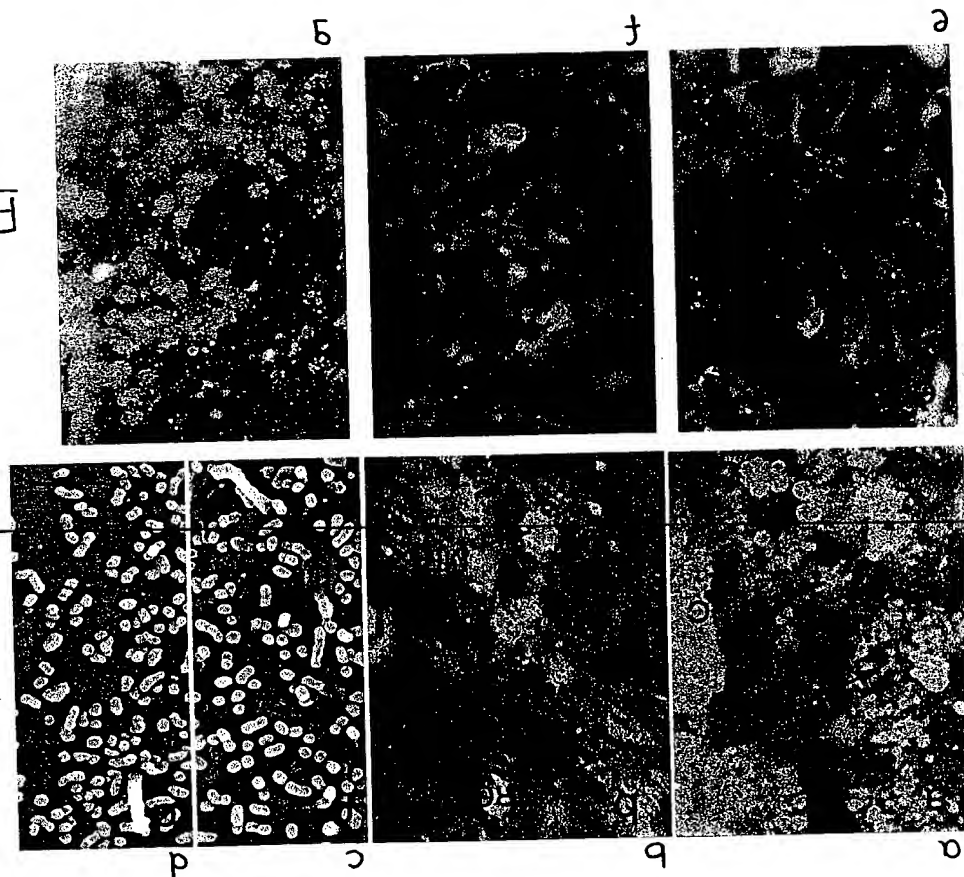


Abb. 4